

BEST AVAILABLE COPY

A8

1/5/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012920783 **Image available**
WPI Acc No: 2000-092619/ 200008
XRAM Acc No: C00-026942

Benzamide derivatives with histone deacetylating enzyme inhibitory activity

Patent Assignee: MITSUI CHEM INC (MITA)
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001
Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 11335375	A	19991207	JP 98138957	A	19980520	200008 B

Priority Applications (No Type Date): JP 98138957 A 19980520

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 11335375	A		15	C07D-409/12	

Abstract (Basic): JP 11335375 A

NOVELTY - Benzamide derivatives (1-1) with histone deacetylase inhibitory activity are new. DETAILED DESCRIPTION - Benzamide derivatives of formula (1-1) or their salts are new. A = H, (un)substituted phenyl, substituted heterocyclic; X = a bond, -(CH₂)e-, -(CH₂)g-N(R₄)-(CH₂)e-; e, g = 0-4, R₄ = H or (un)substituted 1-4C alkyl; n = 0-4; Q = -C(=O)-N(R₇)-; R₇ = H or (un)substituted 1-4C alkyl; R₁ = H, halo, hydroxy, amino, 1-4C alkyl or 1-4C alkoxy; Y = heterocyclic. INDEPENDENT CLAIMS are also included for: (a) histone deacetylase inhibitors containing the benzamide derivatives (1-1) or their salts; and (b) anticancer agents containing the benzamide derivatives (1-1) or their salts.

USE - The agents are useful in the treatment and/or improvement of cell growth-related diseases and also useful as effect enhancers in gene therapy and immunosuppressors, especially useful as anticancer drugs. ACTIVITY - Cytostatic; immunosuppressive; gene therapy. MECHANISM OF ACTION - Histone deacetylase inhibitor.

Dwg.0/0

Title Terms: BENZAMIDE; DERIVATIVE; HISTONE; ENZYME; INHIBIT; ACTIVE
Derwent Class: B05
International Patent Class (Main): C07D-409/12
International Patent Class (Additional): A61K-031/44; C07D-213/72
File Segment: CPI

A8

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-335375

(43) 公開日 平成11年(1999)12月7日

(51) Int.Cl.⁶

C 0 7 D 409/12

A 6 1 K 31/44

// C 0 7 D 213/72

識別記号

2 1 3

ADU

AED

F I

C 0 7 D 409/12

A 6 1 K 31/44

C 0 7 D 213/72

2 1 3

ADU

AED

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平10-138957

(22) 出願日 平成10年(1998)5月20日

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 石橋 大樹

福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 土屋 克敏

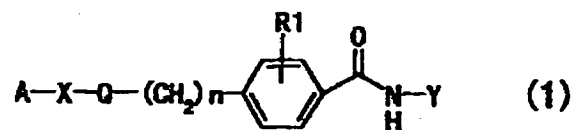
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

最終頁に続く

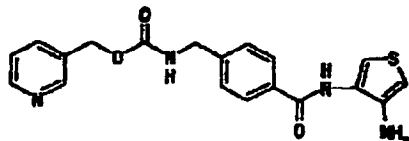
(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有するベンズアミド誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 下記一般式(1)で示されるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体。



化合物の具体的一例を示すと、下式になる。

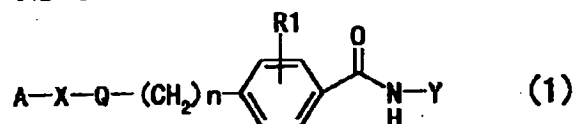


【効果】 上記のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および／または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

【特許請求の範囲】

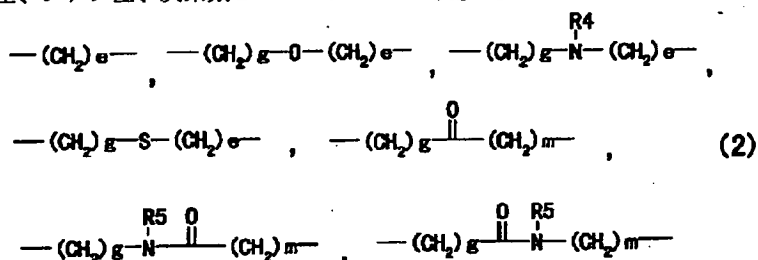
【請求項1】 式(1) [化1]

【化1】



〔式中、Aは水素原子、置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。Xは直接結合または式(2) [化2]

【化2】



〔式中、e、gおよびmはそれぞれ独立して0～4の整数を表す。R4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または式(3) [化3]

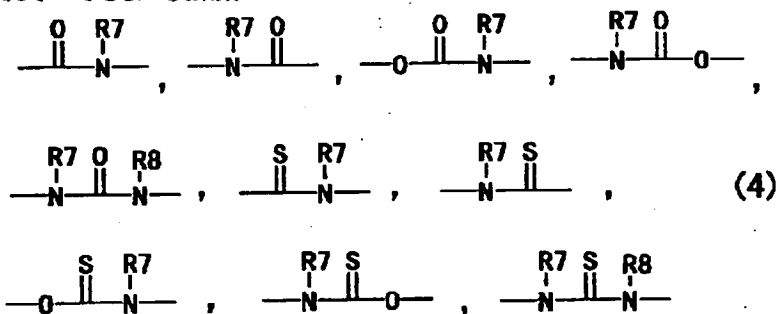
ルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。Xは直接結合または式(2) [化2]

【化3】



〔式中、R6は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。Yは式(5) [化5]

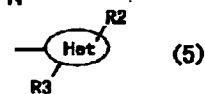
【化4】



〔式中、R7およびR8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す）で示される構造のいずれかを表す。R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。Yは式(5) [化5]

【化5】

【化5】

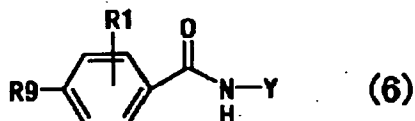


〔式中、Hetは複素環を表し、R2は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、複素環上の可能な位置へ置換することができる。R3は、複素環へ結合しているベンズアミド結合の隣接する位置に存在するアミノ基あるいは水酸基を表す。〕で表されるベンズアミド誘導体お

および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項2】 式(6) [化6]

【化6】



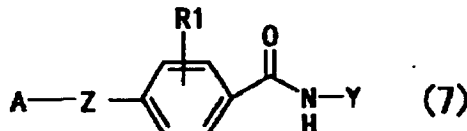
〔式中R9はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。R1、Yは前記と同義。〕で表される請求

項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項3】 Yが4-アミノチオフエン-3-イルである請求項2記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項4】 式(7) [化7]

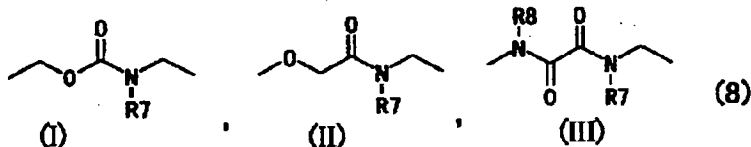
【化7】



〔式中、A、Y、R1は前記と同義。Zは、式(8)

【化8】

【化8】



を意味する。(式中、R7およびR8は前記と同義。)

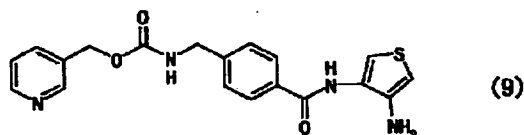
〕で示される構造のいずれかである請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項5】 Aが置換されていてもよいピリジル基である請求項4記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項6】 Yが4-アミノチオフエン-3-イルである請求項5記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項7】 式(9) [化9]

【化9】



で示されるベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項8】 請求項1～7いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する抗癌剤。

【請求項9】 請求項1～7いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体に関する。さらに詳しくは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用に基づく、抗癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

【0002】

【従来の技術】細胞の核内でDNAはヒストンと複合体を形成し、高次に折り畳まれたクロマチン構造をとり不活性な状態に保たれている(Kneževićら、Cell 11、45:95-104、1986など)。核内で遺伝子の転写が行われるためには、その構造をほどけた状態に導き、様々な転写因子がDNAと接触できるようにすることが必要である(Felsenfeldら、Cell 11、86:13-19、1996)。古くよりヒストンのアセチル化と転写の活性化の関係は報告されていたが、転写活性化に繋がる構造変化を引き起こす作用の1つが、ヒストンのアセチル化であることが明らかになった(Hongら、J. Biol. Chem.、268:305-314、1993など)。また、そのアセチル化をコントロールしているのがヒストンアセチル化酵素(histone acetyltransferase)とヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase; HDA)であり、近年その重要性が認識されている(A. Csordas、Biochem. J.、265:23、1990など)。古くから細胞周期の停止や分化の誘導が確認されていた酪酸ナトリウムは代表的なHDA阻害剤であり(L. S. Coussensら、J. Biol. Chem.、254:17

16、1979など)、臨床的な利用も試みられた(Novogrodskyら、Cancer、51:9-14、1983およびMillerら、Eur. J. Cancer Clin. Oncol.、23:1283-1287、1987)。しかし、基本的な阻害活性が低く生体内での持続性も短いため、効果を示すには高い投与量が必要であった。そこで、酪酸のプロドラッグで持続性の向上がはかられている(Zi-Xingら、Cancer Res.、54:3494-3499、1994およびKasukabeら、British J. Cancer、75(6):850-854、1997など)。また、天然物のトリコスタチンA(TSA)が細胞周期の停止(吉田ら、Exp. Cell Res.、177:122-131、1988)、増殖停止、分化の誘導(吉田ら、Cancer Res.、47:3688-3691、1987)、細胞形態変化、アポトーシスの誘導を導くことが見いだされた。そのメカニズムとしてTSAがin vitroでの高活性なHDA阻害剤であることが確認された(吉田ら、J. Biol. Chem.、265:17174、1990)。また、その他のHDA阻害剤の研究が続けられ、トラボキシン(Itazakiら、J. Antibiot.、43(12):1524-1534、1990など)、フェニル酪酸(Carducciら、Clin. Cancer Res.、2(2):379、1996など)などにも阻害作用が見いだされている。それらのHDA阻害剤は、細胞周期の停止や分化誘導作用を持つことから、第一に制癌剤への応用が期待されている。

【0003】また、HDA阻害剤は、その他に様々な薬剤への応用が期待されている。すなわち細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば自己免疫疾患、皮膚病、感染症(Darkin-Rattrayら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、93:13143-13147、1996)などの治療・改善薬、さらには遺伝子治療におけるベクター導入の効率化(Dionら、Virology、231:201-209、1997)、導入遺伝子の発現亢進(Chenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、94:5798-5803、1997)など様々な応用

が試みられている。しかし、これまでの阻害剤は安定性、毒性、薬物動態や活性強度など考慮すると医薬品として十分に満足できるレベルには達したものはない。そこでそれらの問題点を解決した薬剤の開発が強く望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、これまでのHDA阻害剤の問題点を改善した、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤や遺伝子治療の効果増強薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

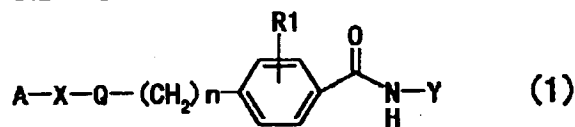
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、新規ベンズアミド誘導体が強いHDA阻害作用を持つことを見だし、本発明を完成させた。

【0006】すなわち本発明は、[1] 式(1) [化10]

【0007】

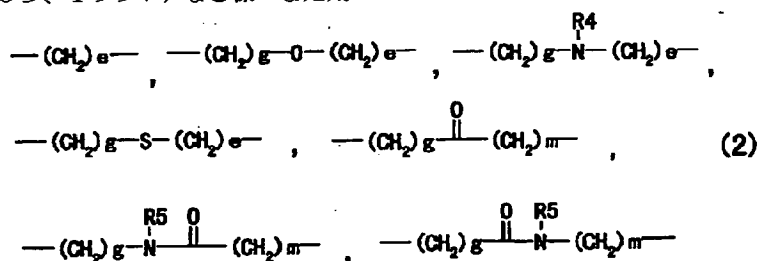
【化10】



〔式中、Aは水素原子、置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のパーフルオロアルキル基、炭素数1~4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数1~4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1~4個有する)を表す。Xは直接結合または式(2) [化11]

【0008】

【化11】



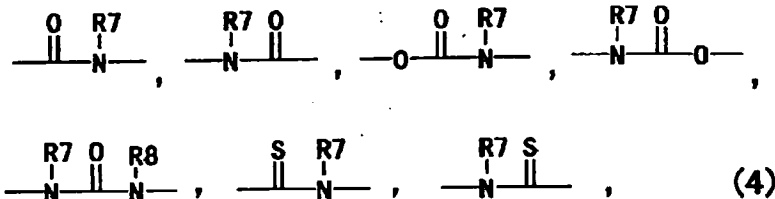
〔式中、e、gおよびmはそれぞれ独立して0~4の整数を表す。R4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基または式(3) [化12]

【0009】

【化12】



(式中、R6は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表



(式中、R7およびR8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。Yは式(5)

[化14]

[0011]

[化14]

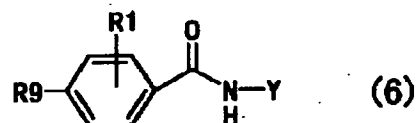


(式中、Hetは複素環を表し、R2は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、複素環上の可能な位置へ置換することができる。R3は複素環へ結合しているベンズアミド結合の隣接する位置に存在するアミノ基あるいは水酸基を表す。)で表される請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[2] 式(6) [化15]

す。R5は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。nは0～4の整数を表す。Qは式(4) [化13]

[0010]

[化13]

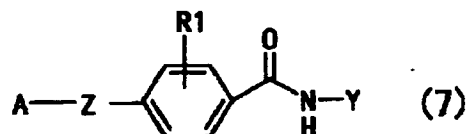


[式中R9はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。R1、Yは前記と同義。]で表される

[1] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[3] Yが4-アミノチオフエン-3-イルである[2] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[4] 式(7) [化16]

[0013]

[化16]

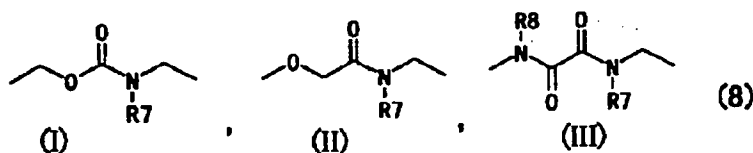


[式中、A、Y、R1は前記と同義。Zは、式(8)

[化17]

[0014]

[化17]

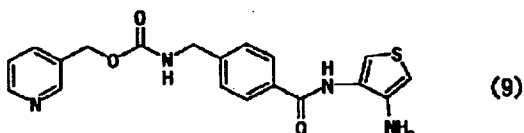


を意味する。(式中、R7およびR8は前記と同義。)で示される構造のいずれかである[1]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[5] Aが置換されていてもよいピリジル基である[4]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、「6」 Yが4-アミノチオフェン-3-イルである[5]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[7] 式(9)

[化18]

【0015】

[化18]



で示される[6]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[8] 請求項[1]～[7]いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤であり、また、[9] 請求項[1]～[7]いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

【0016】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数2～8を意味する。

【0017】式(1)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を1～4個を含む5員環または6員環からなる単環式複素環または2環式縮合複素環で、例えば単環式複素環としてはピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール

などを挙げることができる。

【0018】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0019】炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

【0020】炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

【0021】炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

【0022】炭素数1～4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

【0023】炭素数1～4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

【0024】炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

【0025】炭素数1～4のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0026】炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

【0027】炭素数1～4のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0028】置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有するものを挙げることができる。

【0029】薬学的に許容される化合物の塩とは、この

分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

【0030】医薬品とは制癌剤の他、皮膚病、感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、血管性疾患などの治療および／または改善薬または遺伝子治療効果増強剤を表す式(1)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態

を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0031】以下、本発明の式(7)で示される化合物の代表的構造を表-1(表1-表5)に具体的に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0032】

【表1】

表-1 一般式(7)の代表化合物(1)

	A	Z R7-R R8-R	R1	Y		
				H or t	R2	R3
1	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
2	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH
3	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-NH ₂
4	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-OH
5	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COCH ₃	-NH ₂
6	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COCH ₃	-OH
7	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CF ₃	-NH ₂
8	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CF ₃	-OH
9	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH ₂
10	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
11	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCH ₃	-NH ₂
12	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCH ₃	-OH
13	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-NHCH ₃	-NH ₂
14	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-NHCH ₃	-OH
15	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCF ₃	-NH ₂
16	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCF ₃	-OH
17	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COOCH ₃	-NH ₂
18	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COOCH ₃	-OH
19	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
20	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH

【0033】

【表2】

表-1 一般式(7)の代表化合物(2)

	A	Z		Y		
		R7-H R8-H	R1	H e t	R 2	R 3
21	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-NH ₂
22	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-OH
23	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COCH ₃	-NH ₂
24	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COCH ₃	-OH
25	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CF ₃	-NH ₂
26	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CF ₃	-OH
27	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH ₂
28	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
29	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCH ₃	-NH ₂
30	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCH ₃	-OH
31	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-NHCH ₃	-NH ₂
32	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-NHCH ₃	-OH
33	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCF ₃	-NH ₂
34	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCF ₃	-OH
35	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COOCH ₃	-NH ₂
36	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COOCH ₃	-OH
37	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
38	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH
39	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-NH ₂
40	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-OH

【0034】

【表3】

表-1 一般式(7)の代表化合物(3)

	A	Z R7=H R8=H	R1	Y		
				H e t	R 2	R 3
40	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH ₃	-OH
41	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COCH ₃	-NH ₂
42	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COCH ₃	-OH
43	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CF ₃	-NH ₂
44	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CF ₃	-OH
45	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH ₂
46	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
47	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCH ₃	-NH ₂
48	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCH ₃	-OH
49	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-NHCN ₂	-NH ₂
50	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-NHCN ₂	-OH
51	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCF ₃	-NH ₂
52	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCF ₃	-OH
53	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COOCH ₃	-NH ₂
54	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COOCH ₃	-OH
55	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH ₂
56	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH ₂
57	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH ₂
58	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH ₂
59	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH ₂
60	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH ₂

【0035】

【表4】

表-1 一般式(7)の代表化合物(4)

	A	Z R7=H R8=H	R1	Y		
				H e t	R 2	R 3
61	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH ₂
62	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH ₂
63	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH ₂
64	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH ₂
65	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH ₂
66	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH ₂
67	pyridin-3-yl	I	-H	pirazin-2-yl	-H	-NH ₂
68	pyridin-3-yl	I	-H	pyrimidin-4-yl	-H	-NH ₂
69	pyridin-3-yl	I	-H	pyridazin-3-yl	-H	-NH ₂
70	pyridin-3-yl	I	-H	N-methyl-pyrrol-3-yl	-H	-NH ₂
71	pyridin-3-yl	I	-H	pyrrol-2-yl	-H	-NH ₂
72	pyridin-3-yl	I	-H	thiazol-3-yl	-H	-NH ₂
73	pyridin-3-yl	I	-H	piperidin-3-yl	-H	-NH ₂
74	pyridin-3-yl	I	-H	quinolin-5-yl	-H	-NH ₂
75	pyridin-3-yl	I	-H	isoquinolin-6-yl	-H	-NH ₂
76	pyridin-3-yl	I	-H	benzofuran-4-yl	-H	-NH ₂
77	pyridin-3-yl	I	-H	indol-4-yl	-H	-NH ₂
78	pyridin-3-yl	I	-H	benzothiophen-4-yl	-H	-NH ₂
79	pyridin-3-yl	I	-H	benzimidazol-4-yl	-H	-NH ₂
80	pyridin-2-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂

【0036】

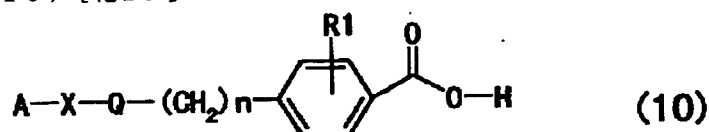
【表5】

表-1 一般式(7)の代表化合物(5)

	A	Z R7-H R8-H	R1	Y		
				Het	R2	R3
81	pyridin-4-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
82	pyrazin-2-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
83	pyrimidin-4-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
84	pyridazin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
85	N-methyl-pyrrol-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
86	pyrrol-2-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
87	thiazol-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
88	piperidin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
89	quinolin-5-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
90	isoquinolin-6-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
91	benzofuran-4-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
92	indol-4-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
93	benzothiophen-4-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
94	benzimidazol-4-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
95	pyridin-3-yl	I	-CH ₃	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
96	pyridin-3-yl	II	-Cl	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
97	pyridin-3-yl	III	-OCH ₃	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
98	pyridin-3-yl	I	-COCH ₃	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
99	pyridin-3-yl	II	-COOCH ₃	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂
100	pyridin-3-yl	III	-NHCOCH ₃	thiophen-3-yl	-H	-NH ₂

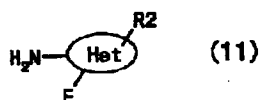
本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造
することができる。式(10) [化19]

【0037】
【化19】



[式中、A、Q、X、R1およびnは前記と同義。]で
示される化合物と式(11) [化20]

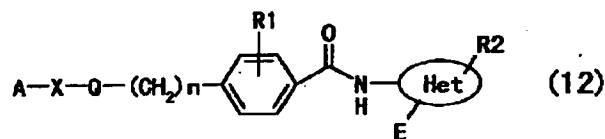
【0038】
【化20】



[式中、R2およびHetは前記と同義。Eはtert
-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応

に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはニトロ
基、アジド基など容易にアミノ基に変換できる官能基ま
たはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いら
れる保護基で保護された水酸基を表し、アミノ基に隣接
した位置に結合する。]で示される化合物を縮合反応す
ることによって得られる式(12) [化21]

【0039】
【化21】



(式中、A、Q、X、R1、R2、E、Hetおよびnは前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することやアミノ基へ変換することにより本発明の化合物を得ることができる。

【0040】式(10)で示される化合物と式(11)で表される化合物は市販されているか、既知の化合物を用いることができる。また、新規化合物の場合は、公知化合物の合成法の応用により製造することが可能である。式(10)と式(11)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば、カルボン酸成分と2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは4-ニトロフェノールなどのフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

【0041】また、カルボン酸成分を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。また、カルボン酸成分をクロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

【0042】さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1、3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0043】反応は、通常-20~+50℃で0.5~48時間行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0044】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

【0045】ここで細胞の増殖に関わる疾患とは、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管傷害、ホルモン性疾患、糖尿病などが挙げられる。

【0046】悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪

性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

【0047】自己免疫性疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。

【0048】皮膚病とは乾せん、アクネ、湿疹、アトピー性皮膚炎、寄生性皮膚疾患、脱毛症、化膿性皮膚疾患、皮膚硬化症などが挙げられる。

【0049】感染症とは、様々な細菌、ウィルスあるいは寄生虫などの感染によって引き起こされる疾患を意味する。

【0050】血管性疾患とは、動脈硬化症あるいは再狭窄治療薬などが挙げられる。

【0051】遺伝子治療の効果増強とは、遺伝子ベクター導入の効率化、導入遺伝子の発現亢進などが挙げられる。なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0052】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)および坐剤等が挙げられる。

【0053】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠

剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0054】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0055】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0056】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0057】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0058】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0059】本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1〜70重量%、好ましくは約5〜50重量%とするのがよい。

【0060】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0061】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当り、一日約0.0001〜100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分

化合物が約0.001〜1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。

【0062】本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0063】

【実施例】以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドの合成(1-1) 2, 5-ジブromo-3, 4-ジニトロチオフエン 3.0g (9mmol) を濃塩酸60mlに加えず6.5g (54mmol) を加えた。水素の発生が止まった後、室温で1夜放置した。析出した固体をろ別し、ろ液を約20mlに濃縮した。氷冷し析出した結晶をろ取し、得られた結晶をエーテルで洗浄し3, 4-ジアミノチオフエン 塩化スズ、2塩酸塩を0.39g (10%) 得た。

¹H NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5.9(br.s)

(1-2) 3, 4-ジアミノチオフエン 塩化スズ、2塩酸塩0.39g (0.87mmol) とp-アニソールクロリド74mg (0.43mmol) をクロロホルムに懸濁しトリエチルアミン1mlを氷冷下に加えた。室温に戻し1夜放置した。0.3N塩酸にあげCHCl₃で抽出した。水層をNaOHで中和し結晶をろ取した。結晶をCHCl₃/MeOHに溶解しMgSO₄で乾燥した。ついでろ過、濃縮し目的のN-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを結晶として40mg (19%) 得た。

m.p. 126°C(dec.)

¹H NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.9(2H, br.s), 6.13(1H, d, J=3.7Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, t, J=3.7Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz), 9.53(1H, s)

【0064】実施例2

4-アミノ-N-(4-アミノチオフエン-3-イル)ベンズアミドの合成

(2-1) 3, 4-ジアミノチオフエン 塩化スズ、2塩酸塩2.33g (7mmol) とp-ニトロベンゾイルクロリド648mg (3.5mmol) をクロロホルムに懸濁しトリエチルアミン5mlを氷冷下に加えた。室温に戻し1夜放置した。希硫酸にあげCHCl₃で抽出した。水層をNaOHで中和し結晶をろ取した。結晶をCHCl₃/MeOHに溶解しショートカラムで精製し目的のN-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを結晶として40mg (5%) 得た。

¹H NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.9(2H, br.s), 6.15(1H, d, J=3.7Hz), 7.54(1H, d, J=3.7Hz), 8.15(2H, d, J=8Hz), 8.37(2H, d, J=8Hz), 9.97(1H, s)

(2-2) N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-

4-ニトロベンズアミド 0.186 g (0.71 mmol) をメタノール 1 ml と濃塩酸 1 ml に懸濁し 2 塩化スズ 402 mg (2.1 mmol) を加え室温で攪拌したのち 1 夜放置した。氷を加え 3 N NaOH で中和し CHCl_3 で抽出した。有機層と固体をシリカゲルカラムで精製し目的の 4-アミノ-N-(4-アミノチオフエン-3-イル)ベンズアミドを結晶として 35 mg (21%) 得た。

m.p. 130°C (dec.)

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.8 (2H, br.s), 5.7 (2H, br.s), 6.11 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.59 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.2 (1H, s)

IR(KBr)cm^{-1} : 3387, 1603, 1506, 1405, 1286, 1185, 845, 772

【0065】実施例3

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ヒドロキシアミノベンズアミドの合成

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 0.04 g (0.152 mmol) をメタノール 5 ml に溶かし Pd/C で水素添加を行った。触媒をろ別しろ液を濃縮し結晶を得た。クロロホルムで洗浄後乾燥し 20 mg (53%) の目的の N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ヒドロキシアミノベンズアミドを得た。

m.p. 150°C (dec.)

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.85 (2H, br.s), 6.1 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.57 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.4 (1H, s)

IR(KBr)cm^{-1} : 3281, 1605, 1507, 1286, 1182, 847, 767

【0066】実施例4

N-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-アミノベンズアミドの合成

(4-1) 2-アミノ-3-ニトロピリジン 1.33 g のジオキサン溶液に 4-ニトロベンゾイルクロリド 1.86 g を加え、加熱環流した。ついでジオキサンを留去し、析出物を酢酸エチル/メタノールで再結晶し、N-(3-ニトロ-2-ピリジル-4-ニトロベンズアミド) を 1.74 g (60%) 得た。

m.p. 215-216°C

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.58 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.38 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=1.5, 8\text{Hz}$), 8.79 (1H, dd, $J=1.5, 5\text{Hz}$)

(4-2) N-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド 1.0 g を DMF 4 ml とメタノール 12 ml の混合溶媒に懸濁させ 10% パラジウム炭素を触媒として水素添加を行った。触媒をろ別後、溶媒を濃縮し、メタノールで結晶化させ N-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-アミノベンズアミドを 0.6

9 g (76%) 得た。

m.p. 162-163°C

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.92 (2H, br.s), 5.75 (2H, s), 6.58 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.96 (1H, s)

【0067】実施例5

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンズアミドの合成

4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}安息香酸 208 mg を塩化メチレン 6.2 ml に懸濁し、氷冷下にオキサリルクロリド 0.32 ml を加えた。室温で 30 分攪拌した後、減圧乾燥した。得られた 4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンゾイルクロリドを用いて実施例2と同様に縮合し、N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンズアミドを 55 mg (20%) 得た。

m.p. 170-174°C

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.33 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.91 (2H, br.s), 5.15 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=3.7$), 7.44 (2H, d, $J=8.1$), 7.55 (1H, d, $J=2.7$), 7.83 (1H, d, $J=8.1$), 7.94 (2H, d, $J=8.1$), 8.01 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=3.7$), 8.64 (1H, s), 9.67 (1H, s)

IR(KBr)cm^{-1} : 3222, 3029, 1713, 1651, 1555, 1481, 1419, 1266, 1129, 1024, 982, 856, 793, 708

【0068】実施例6

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}ベンズアミドの合成

4-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}安息香酸を用いて実施例5と同様に反応し、N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}ベンズアミドを得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 6.10 (1H, d), 7.22 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d), 7.8-7.9 (4H, m), 8.0-8.1 (2H, m), 9.54 (1H, s)

IR(KBr)cm^{-1} : 3100, 1609, 1541, 1507, 1347, 1164, 853, 778

【0069】薬理試験例1 (ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用)

(1) [^3H]アセチルヒストンの調製

K562細胞 (10^8 個) を [^3H]n-酪酸ナトリウムで標識し、吉田らの方法 (J. Biol. Chem., 265:17174, 1990) に従ってヒストンを抽出した。

(2) ヒストン脱アセチル化酵素の部分精製

K562細胞 (2.5×10^8 個) より採取した核を吉

田らの方法(J. Biol. Chem.、265:17174、1990)により抽出し、その抽出液をMono Q HR5/5(ファルマシア社)を用い、0-1MのNaClの濃度勾配によりヒストン脱アセチル化酵素の部分精製を行った。

(3) ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定

(1)で調製した $[^3\text{H}]$ アセチルヒストンを $100\mu\text{g}/\text{ml}$ と(2)で調製したヒストン脱アセチル化酵素分画 $2\mu\text{l}$ を含む緩衝液A[組成: 5mMリン酸カリウム(pH7.5)、5%グリセロール、13mM EDTA] $50\mu\text{l}$ 中で、10分間 37°C にて反応をさせた。2.5規定塩酸を添加して反応を停止した後、酢酸エチル $550\mu\text{l}$ を加え、ボルテックスおよび遠心を行い、酢酸エチル層 $400\mu\text{l}$ をシンチレーションバイアルに採取し、 2ml のシンチレーターを加えて反応により遊離した $[^3\text{H}]$ 酢酸の放射活性を測定した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定は、供試化合物をDMSOに溶解後、緩衝液Aで適宜希釈して反応系に添加して、50%の酵素阻害を惹起する薬物の濃度($\text{IC}_{50}:\mu\text{M}$)を求めた。以下に、実験結果を、表-2[表6]に示した。

【0070】

【表6】

表-2 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用

	活性値 ($\text{IC}_{50}:\mu\text{M}$)
実施例1の化合物	12
実施例2の化合物	17
実施例3の化合物	9
実施例4の化合物	86
実施例5の化合物	4
実施例6の化合物	8
酪酸ナトリウム	190

【0071】

【発明の効果】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 中西 理
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

(72)発明者 齋藤 明子
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

(72)発明者 鞠子 幸泰
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.